Aus den seminaristischen Uebungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Adolf Bickel)

Die Steuerung des Leberglykogengehaltes bei eiweißfreier Ernährung durch Tyrosin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Adolf Haug
aus Metz, Lothringen

Tag der Promotion: 1. 12. 1938

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Bln.-Charlottenburg, Schillerstr. 44.

M 361

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinische Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. Bickel.
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Beziehung der einzelnen mit der Nahrung aufgenommenen Aminosäuren zum Stoffwechsel kann eine doppelte sein:

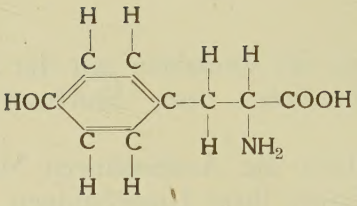
Entweder liefern die Aminosäuren Material für Substanzen, die im Laufe ihrer Umsetzungen im Stoffwechsel gebildet werden,

oder die Aminosäuren üben ähnlich wie Hormone und Vitamine dynamische Wirkungen während ihrer Anwesenheit im Körper, oder im Verlauf der Umsetzungen, die sie erfahren, auf den Stoffwechsel, d. h. auf den Umbau anderer Substanzen aus.

Zu der erstgenannten Funktion gehören der Aufbau von Körpereiweiß, sowie der Aufbau einer großen Reihe anderer Substanzen, z. B. der stickstoffhaltigen Hormone, wie Insulin und Adrenalin.

Die an zweiter Stelle genannte Funktion sehen wir z. B. in der spezifisch dynamischen Wirkung der Aminosäuren. Nicht nur der in der Aminosäure enthaltene Energiegehalt kommt hierbei zum Ausbruch, sondern es wird dazu noch ein Plus an Wärme gebildet. Die dynamische Wirkung einzelner Aminosäuren zeigt sich auch in der Wirkung bestimmter Aminosäuren auf den Funktionsablauf bestimmter Organe. Es ist hier z. B. der sekretin- und hormonartige Charakter einzelner Aminosäuren zu nennen, für die das Histamin das klassische Beispiel ist.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Beziehungen einer einzelnen Aminosäure, dem Tyrosin, zum Kohlehydratstoffwechsel. Was oben allgemein über die Funktion der Aminosäuren gesagt wurde, gilt auch für die Beziehung des Tyrosins zum Kohlehydrataufbau und -umbau im Körper. Es kann also Tyrosin einmal als Zuckerquelle und damit auch als Glykogenquelle in Frage kommen. Wie weit das im normalen Körper tatsächlich zutrifft, steht dahin. Theoretisch ist aber eine Kohlehydratbildung über die aliphatische Alaningruppe im Tyrosin möglich.



An dynamische Wirkungen des Tyrosins auf den Funktionszustand der lebenden Zelle ist ebenfalls zu denken.

Durch Versuche an Polypen stellt Hammet Frederik S. (1) fest, daß l-Tyrosin, wie auch l-Phenylalanin und d-Alanin die Stoffwechselintensität mit steigender Konzentration bis zu einem Optimum erhöht. l-Tyrosin, wie l-Phenylalanin sollen außerdem beschleunigend auf strukturelle Differenzierungsprozesse wirken.

Whipple (2) gibt an, daß Tyrosin neben einigen, wenigen anderen Aminosäuren eine Vermehrung des Hämoglobingehaltes im Blute machen kann. Es sind wohl hier eher dynamische Wirkungen im Spiele, als die Bausteinbelieferung des Hämoglobinaufbaues im Körper durch Tyrosin.

Fitting (3) weist in einer Arbeit „Ueber die Auslösung von Protoplasmaströmung durch chemische Wirkstoffe" darauf hin, daß sich selbst chemisch einander sehr nahestehende Aminosäuren, wie Phenylalanin und Tyrosin, für die Auslösung einer bestimmten Funktion sehr verschieden verhalten. In diesem Falle war das Tyrosin wirkungslos, während das Phenylalanin sich noch in einer Verdünnung von 1:30 bis 1:50 Millionen wirksam zeigte. Die lebende Zelle versteht also sehr fein, zwischen einzelnen Aminosäuren, selbst ähnlicher Zusammensetzung zu unterscheiden.

Wenn auch wenig über die Beziehung des Tyrosins zum Kohlehydratstoffwechsel bekannt war, so lagen doch Beobachtungen vor, die eine solche Beziehung vermuten ließen.

Bei oraler Verfütterung von gewissen Aminosäuren zeigt sich, daß der Blutzucker sowohl im Sinne der Steigerung, wie Senkung beeinflußt werden kann. Tyrosin wurde allerdings in dieser Arbeit nicht untersucht (4).

Die Leber ist eine Zentralstelle für den Kohlehydratumbau. Tyrosin erfährt wahrscheinlich unter normalen Verhältnissen in der Leber einschneidende Umsetzungen. In Fällen von Lebercirrhose findet man gelegentlich Tyrosin im Harn. Bei der Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie wird der gleiche Befund in verstärktem Maße erhoben. Bei diesen Krankheiten beobachtet man aber auch in dem erkrankten Lebergewebe Tyrosinablagerungen. Gewiß kann es bei der Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie zweifelhaft sein, ob das Leber- und Harntyrosin lediglich der Autolyse des Leberparenchyms ihren Ursprung verdanken. Aber es würde auch in diesem Falle das autolytisch gebildete Tyrosin bei einer Erkrankung des Leberparenchyms nicht weiter verarbeitet, sondern im Harn ausgeschieden werden. Deshalb muß bei der Deutung des Harnbefundes bei der Phosphorvergiftung und bei der akuten gelben Leberatrophie mit Wahrscheinlichkeit eine Umsatzstörung des Tyrosins mit in Rechnung gezogen werden.

In 41 von 51 Fällen verschiedener Lebererkrankungen (Cirrhosen, Hepatitis acuta, Salvarsan-Ikterus, subakute Leberatrophie, Cholangitis, Pankreascarcinom, Pigmentcirrhosen, Leukämien, luetische Cirrhosen, Cholecystitis) konnten Jankelson, I. R. u. a. (6) einen erhöhten Tyrosinspiegel im Blute nachweisen. Das Auftreten von freiem Tyrosin im Nüchternblut spreche für eine Lebererkrankung, sein Fehlen schließe diese nicht aus. Auch hier scheint wieder ein Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Tyrosinumsatz gegeben.

Bei bestimmten Störungen des Eiweiß-Stoffwechsels vermag der Körper gewisse Aminosäuren nicht abzubauen. Bei der Cystinurie ist es das Cystin, bei der Alkaptonurie sehen wir eine Schwierigkeit in der Verarbeitung des Tyrosins. Medes, Grace (5) beschreibt bei einem einzigen

Kranken eine Stoffwechselstörung, bei der es dem betreffenden Kranken nicht möglich war, das Tyrosin über die Stufe der Hydroxyphenylbrenztraubensäure abzubauen. Nach Abderhalden E. (7) besteht auch für den gesunden Organismus eine gewisse Schwierigkeit im Abbau des Tyrosins, wenn dieses in reichlicher Menge (50 g) gegeben wird. In einer Arbeit über die Oxydation von Tyrosin und Phenylanin durch Leber und Niere verschiedener Tiere berichten Bernheim u. a. (8) über die Oxydation von Tyrosin und anderen Aminosäuren durch Zellbreisuspensionen von Leber und Niere verschiedener Tiere. Während Tryptophan, Histidin, Glutaminsäure und Clycin nicht, Phenylanin nur schwach oxydiert wurden, wurde Tyrosin durch die Lebern von Ratten, Meerschweinchen, Hunden und Katzen oxydiert. Es ist nicht bewiesen, aber der Gedanke liegt nahe, daß in der Leber, die ja für das Zustandekommen der spezifisch dynamischen Wirkung eine Rolle spielt, die für den Abbau des Tyrosins und ihm verwandter Aminosäuren notwendigen Fermente gebildet werden.

Alle diese Beobachtungen weisen also auf eine Beziehung der Leberfunktion zum Umsatz des Tyrosins hin. Bestehen nun überhaupt Beziehungen zwischen dem Umsatz der Aminosäuren und dem Kohlehydratstoffwechsel, wie sie sich u. a. in der Erhöhung des respiratorischen Quotienten bei der spezifisch dynamischen Wirkung der Aminosäuren zeigen (18), dann darf man auch an spezielle Beziehungen des Tyrosins zum Kohlehydratstoffwechsel denken. Wenn, wie oben angedeutet wurde, in der Norm die Zuckerbildung aus Eiweiß, im Vergleich zur direkten Kohlehydratversorgung durch die Nahrung nur eine untergeordnete Rolle spielt, so darf man mit Recht vermuten, daß die Zuckerbildung aus Tyrosin auch gegenüber der regulatorisch-dynamischen Wirkung dieser Aminosäure zurücktritt.

In den letzten zwei Jahren wurden im hiesigen Laboratorium Untersuchungen an Gruppen von weißen Ratten durchgeführt (9), die eine Abhängigkeit des Leberglyko-

gengehaltes von der Qualität des Nahrungseiweißträgers ergaben. Es konnte bei diesen Versuchen eine Zucker- und damit Glykogenbildung aus Eiweiß praktisch keine Rolle spielen, da die Nahrungsgemische in der Trockensubstanz kaum 10 % Eiweiß enthielten, dagegen sehr stärke- und zuckerreich waren. Es bekam bei diesen Versuchen die Zelle die besten Bausteinlieferanten für das Glykogen in großer Menge angeboten. Die genannten Versuche ergaben ferner, daß bei Mischungen des Nahrungseiweißes Senkungen im Glykogengehalt auftraten, wenn in N-äquimolarer Menge ein Nahrungseiweißträger, mit dem ein hoher Glykogengehalt verknüpft war, partiell ersetzt wurde durch einen Nahrungseiweißträger, mit dem unter entsprechenden Bedingungen ein niederer Glykogengehalt verbunden war. Wenn nun die Unterschiede im Leberglykogengehalt, bei der Ernährung mit qualitativ unterschiedlichen Eiweißen oder Eiweißträgern, in der gemischten Nahrung zustande kamen durch die Verschiedenheit der Eiweißqualität, dann mußte diese Wirkung auch geknüpft sein an die Aminosäuren bzw. an die resorptionsfähigen Derivate des Nahrungseiweißes. Man mußte dann bei diesen Versuchen an eine resultantenmäßige Wirkung der in den einzelnen resorptionsfähigen Eiweißderivatgemischen enthaltenen Aminosäuren denken. Dann ist aber auch der Nachweis des regulatorischen Einflußes einer einzelnen Aminosäure auf den Leberglykogengehalt zu verlangen.

Es ist durchaus möglich, daß es Aminosäuren gibt, die ohne Einfluß auf den Leber-Glykogengehalt sind. Andererseits wird es Aminosäuren geben, die eine Steigerung oder eine Herabsetzung im Sinne einer regulatorischen Beeinflussung des Leberglykogengehaltes bewirken.

Es galt nun experimentell festzustellen, ob bei einer eiweißfreien, kohlehydratreichen Ernährung unter Zusatz einer geringen Menge einer einzelnen Aminosäure, der Leberglykogengehalt wesentlichen Aenderungen unterliegt. Zu diesem Experiment wurde das Tyrosin gewählt, aus den Gründen, die im Vorstehenden auseinandergesetzt wurden und die sich auf die Beziehungen der Leber zum Kohlehydrat- und zum Tyrosinstoffwechsel erstrecken.

Besprechung der Versuche.

Bei der experimentellen Prüfung der Frage, ob bei Zugabe einer kleinen Menge von l-Tyrosin zur eiweißfreien kohlehydratreichen Nahrung bei länger dauernder Fütterung von ca. 2—3 Wochen sich Aenderungen im Leberglykogengehalt ergeben, habe ich mich gleichzeitig bemüht, auch etwas Genaueres über die allgemeinen Versuchsbedingungen zu erfahren, die eingehalten werden müssen, um zuverlässige Resultate zu erhalten.

Ich machte den Versuch an 40 gesunden männlichen weißen Ratten, von denen ein Tier ein mittleres Körpergewicht von ca. 150 g hatte. Sämtliche Tiere erhielten das gleiche Grundfutter

Tägliche Futterration für 10 Tiere:

Lebertran	10 ccm
Rohrzucker	70 g
Kartoffelstärke	50 g
Salzgemisch Mc. Collum 185	2 g
Apfelsinensaft	10 ccm
Wasser	600 ccm

Die Nahrung wurde, mit Ausnahme des Lebertrans und des Apfelsinensaftes, zu einem Brei gekocht, dem nach dem Erkalten die genannten Vitaminträger beigemischt wurden. Die tägliche Nahrungsration wurde immer quantitativ von den Tieren aufgefressen.

Die Fütterung geschah derart, daß den Ratten, die in Gruppen von je 10 Tieren in Stoffwechselkäfigen gehalten wurden, vormittags annähernd zur selben Zeit (11—12 Uhr) die für 24 Stunden berechnete Futterration in den Käfig gestellt wurde. Am Tage fraßen die Tiere verhältnismäßig wenig, sie verzehrten in der Hauptsache ihr Futter abends und während der Nacht. Am folgenden Morgen war dann der Futternapf völlig leer. Die zur Leberglykogenbestimmung erforderliche Tötung der Tiere erfolgte zwischen 9 und 9.30 vormittags.

In der hier geschilderten Weise wurde bei zwei Gruppen von je 10 Tieren verfahren, von denen die eine Gruppe

das Grundfutter allein, und die andere Gruppe das Grundfutter mit Zulage von 0,2 g l-Tyrosin für jedes Tier täglich, das von der Chemischen Fabrik Hoffman La Roche bezogen war, erhalten hatte.

Bei zwei anderen Gruppen von je 10 Tieren war am letzten Fütterungstage zur üblichen Morgenstunde die Futterration für 2 Tage auf einmal verabfolgt worden. Es wurde aber die Tötung dieser Tiere erst am übernächsten Tage zwischen 9 und 9.30 nach dieser Doppelfütterung vorgenommen. Im Falle eines derartigen Fütterungsmodus ist am Tage nach der erfolgten Futtergabe zwar noch eine ansehnliche Nahrungsmenge im Futternapf vorhanden, aber die Tiere fressen doch etwas zeitiger ihr Futter restlos auf, als es dann der Fall ist, wenn die für 48 Stunden berechnete Futterration nicht vorschußweise gegeben wurde, sondern wenn jeweils an jedem Tage die zuständige Fütterung für sich erfolgt ist. Man erreicht also bei dieser hier beschriebenen vorschußweisen Fütterung, daß die Tiere zwar für 48 Stunden die ihnen für diese Zeit zustehende Futtermenge erhalten, daß sie aber mit dem restlosen Verzehren dieser Menge früher fertig sind, als in dem anderen Falle. Wenn die Tiere nun am übernächsten Tage nach einer solchen vorschußweisen Fütterung zwischen 9 und 9.30 getötet werden, dann sind im Augenblick der Tötung einige Stunden länger seit Beendigung der Futteraufnahme verstrichen als dann, wenn die Tiere täglich ihre 24-stündige Ration erhalten und gleich am folgenden Tage zu der genannten Zeit getötet werden.

Wenn ich nun bei einem Teil meiner Ratten die Tötung zur angegebenen Zeit vornahm, im Anschluß an die tägliche Futtergabe, und bei einem anderen Teil im Anschluß an die beschriebene vorschußweise Fütterung, dann war festzustellen, ob das Versuchsergebnis wesentlich beeinflußbar ist durch eine einige Stunden länger dauernde Karenz der Tiere, wobei aber die absolute Menge des dem Körper für 48 Stunden zustehenden Futters keine Beeinträchtigung erfahren hatte.

Die Fütterungsdauer betrug bei den Tieren, die nach der, vor der Tötung vorgenommenen, vorschußweisen Fütte-

rung getötet worden waren, 14 Tage, bei den anderen Tieren 17 Tage.

Sämtliche Tiere hatten während des Versuches an Gewicht abgenommen, eine Erscheinung, die bei eiweißfreier Ernährung bei Ratten immer auftritt, mag die Kalorienzufuhr noch so groß sein. Im Mittel nahmen die Tiere mit 14tägiger Fütterung die die Grundnahrung allein bekommen hatten, von 145 g auf 125 g ab, die Tiere mit Tyrosinzulage von 152 auf 135 g ab. Bei den Tieren mit 17-tägiger Fütterung lautete die Zahl für tyrosinfrei ernährte Tiere 155 g bzw. 130 g, bei Tyrosinzulage 150 bzw. 130 g.

Diese Zahlen zeigen, daß mit der längeren Dauer der Fütterung bei sämtlichen Tieren auch das Körpergewicht stärker sank, daß aber die Körpergewichtsabnahme bei den mit Tyrosinzulage ernährten Tieren im Mittel um 3 g bei der Gruppe mit 14tägiger Fütterung und um 5 g bei der Gruppe mit 17tägiger Fütterung geringer war als bei den korrespondierenden Gruppen ohne Tyrosinzulage. Das Tyrosin hat also doch wahrscheinlich schon in der kleinen Dosis von 0,2 g pro Tier und pro Tag den Körpergewichtsabfall etwas gehemmt.

Abderhalden (10) stellte eine rasche Gewichtsabnahme fest bei einem jungen Hunde, der in einem kalorisch ausreichenden Nahrungsgemisch als einzigen Stickstoffträger Caseïn bekam, dem das Tyrosin entzogen war. Bei Tyrosinzulage trat bei diesem Tier eine Gewichtszunahme auf. Eine analoge Wirkung des Tyrosins wurde von Abderhalden (11) auf die Stickstoffbilanz von Ratten festgestellt, die in einer kalorisch ausreichenden Ernährung als Stickstoffträger Aminosäuregemische mit und ohne Tyrosin erhalten hatten. Bei Tyrosinzulage verwandelte sich die vorher negative Stickstoffbilanz in Stickstoffgleichgewicht.

Es muß betont werden, daß bei meinen Versuchen die äußeren Versuchsbedingungen, unter denen die Tiere gehalten wurden, völlig identisch waren, abgesehen von den geschilderten Unterschieden in der Ernährung und in der Zeit der Tötung nach Beendigung der Fütterung. Sämtliche

Tiere standen auch vor Beginn der Versuche schon unter gleichen Ernährungs- und Lebensbedingungen.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch Genickschlag. Die Lebern von je 5 getöteten Tieren wurden so rasch als möglich aus den Körpern herausgenommen, in ein vorher gewogenes Kölbchen mit heißer Kalilauge geworfen und darin gewogen. Die Glykogenbestimmung erfolgte nach der Pflüger'schen Methode unter Verwendung der Modifikation von Bösl (12). Die Traubenzuckerbestimmung wurde nach der Mikromethode von Hagedorn-Jensen durchgeführt.

Das Gewicht der frischen Lebern differierte bei den korrespondierenden Gruppen von je 5 Tieren um 3 5 g. Bald waren die Lebern der mit Tyrosinzugabe gefütterten Tiere etwas schwerer, bald die Lebern der anderen Tiere. In einem Falle bestand ein Unterschied von 0,25 g, d. h. das Gewicht der zu vergleichenden Lebern war praktisch gleich. Alle diese Gewichtsunterschiede hatten keinen Einfluß auf das Versuchsergebnis.

Wenn man nun den Glykogentraubenzuckergehalt der Lebern der 14 Tage lang gefütterten Ratten, die 2 Tage vor der Tötung ihre zweitägige Futterration auf einmal erhalten hatten, vergleicht mit dem Traubenzuckerglykogengehalt der Lebern nach 17tägiger Fütterung und Einhaltung der täglichen Futtergabe, so stellt man eine geringe Differenz der Zuckerwerte fest. Die Werte der ersten Gruppe sind sämtlich nur um ca. 0,2 0,4 % niedriger als bei der zweiten Gruppe.

Es hat die um einige Stunden verlängerte Karenzzeit zu einer höchstens 10 %igen Verminderung des in % ausgedrückten Glykogentraubenzuckergehalts der frischen Lebern geführt.

Andererseits sind die Unterschiede, die im Glykogengehalt der frischen Lebern bei den tyrosinfrei und bei den mit Tyrosin ernährten Tieren in Erscheinung treten, bei beiden Versuchsgruppen fast dieselben geblieben.

Glykogentraubenzuckergehalt:
von 5 Tieren nach 14täg. Fütt. ohne Tyrosin: 3,701 %
von 5 Tieren nach 14täg. Fütt. ohne Tyrosin: 3,872 %
von 5 Tieren nach 14täg. Fütt. mit Tyrosin: 2,151 %
von 5 Tieren nach 14täg. Fütt. mit Tyrosin: 2,200 %
Mittelwert: 3,787 % gegenüber 2,176 %. Differenz: 1,011 %.

Glykogentraubenzuckergehalt:
von 5 Tieren nach 17täg. Fütt. ohne Tyrosin: 4,100 %
von 5 Tieren nach 17täg. Fütt. ohne Tyrosin: 4,093 %
von 5 Tieren nach 17täg. Fütt. mit Tyrosin: 2,538 %
von 5 Tieren nach 17täg. Fütt. mit Tyrosin: 2,464 %
Mittelwert: 4,097 % gegenüber 2,501 %. Differenz: 1,596 %.

Bemerkenswert ist, wie trotz des Unterschieds in den Prozentzahlen in beiden Versuchen die Differenz im Glykogengehalt zwischen den ohne und mit Tyrosin gefütterten Tieren mit 1,6 % dieselbe ist, obwohl sich für den ersten Versuch bei allen Gruppen ein etwas niedrigeres Niveau des Leberglykogengehaltes ergibt als für die korrespondierenden Gruppen des zweiten Versuchs.

Das Endergebnis des Versuches ist damit auch schon gesagt: Tyrosinzulage zur eiweißfreien, aber sonst in jeder Hinsicht vollständigen Nahrung verringert den Leberglykogengehalt, und zwar um ca. 41 %. Bei dem Versuch mit 14tägiger Fütterung betrug die Verringerung 42,5 %, bei 17tägiger Fütterung 48,9 %.

Geht man von den Werten für die mit Tyrosinbeigabe ernährten Tieren aus und berechnet die Glykogenzunahme bei den tyrosinfrei ernährten Tieren, so findet man, daß durch die Fortlassung des Tyrosins der Leberglykogengehalt bei 14tägiger Fütterung um 74 %, bei 17tägiger Fütterung um 63,8 % gesteigert wurde.

Es ist also immer ein großer Unterschied zwischen den eiweißfrei mit Tyrosin und den eiweißfrei ohne Tyrosin ernährten Tieren festzustellen.

Die Versuche deuten vielleicht darauf hin, daß bei längerer Fortsetzung der Fütterung die Unterschiede sich etwas vermindern, indem der Glykogengehalt bei den tyro-

sinfrei ernährten Tieren etwas absinkt. Je länger aber die Versuche dauern, um so schwerer macht sich die in der Eiweißfreiheit der Nahrung begründete Stoffwechselstörung im Allgemeinzustand der Tiere geltend. Aus diesem Grunde sind für die Entscheidung der Frage, ob Zusatz einer einzelnen Aminosäure in geringer Menge bei eiweißfreier Nahrung den Leberglykogengehalt ändern kann, nur Versuche entscheidend, bei denen die eiweißfreie Ernährung nicht zu lange gedauert hat.

In der oben genannten Ernährung war für eine Ratte von ca. 150 g Körpergewicht eine tägliche Kalorienzahl von 57 Kalorien berechnet. Diese Zahl mußte eingehalten werden, da ausprobiert worden war, daß bei einer wesentlich größeren Kalorienzahl derartige Ratten das Futter täglich nicht mit Sicherheit quantitativ auffraßen.

Die Nahrung enthielt in dem Rohrzucker einen Glykogenbildner erster Ordnung. Auch die Kartoffelstärke gilt als guter Glykogenlieferant.

Da 50 g Kartoffelstärke als Verunreinigung etwa 0,04 g Stickstoff aufweisen, bekam jedes Tier pro Tag mit der Kartoffelstärke 4 mg Stickstoff. Demgegenüber erhielt jede Ratte, die l-Tyrosinzulage von 0,2 g täglich bekommen hatte, darin 0,016 g Stickstoff. Der Tyrosinstickstoffgehalt betrug also das Vierfache von dem Stickstoffgehalt der Kartoffelstärke und konnte sich dementsprechend auch genügend stark auswirken. Bei dieser Berechnung wird für 1 g l-Tyrosin 0,073 g Stickstoff angesetzt.

Bei den Tyrosin-Tieren war in der Gesamt-Trockensubstanz der Nahrung der Gehalt an l-Tyrosin ca. 1,5 %. Gegenüber den 120 g Kohlehydraten und den 10 ccm Fett konnten die 2 g Tyrosin als Bausteinlieferanten für Glykogen kaum in Frage kommen. Hätten sie es dennoch getan, so hätte auch der Leberglykogengehalt bei den Tyrosin-Tieren größer sein müssen, als bei den Kontrolltieren. Das Umgekehrte war aber der Fall. Darum braucht die Möglichkeit einer Zucker- und Glykogenbildung aus Tyrosin bei der Deutung der Versuche überhaupt nicht diskutiert zu werden. Die Verminderung des Leberglykogen-

gehaltes durch einen kleinen Tyrosinzusatz zur eiweißfreien Nahrung kann wohl nur als eine Steuerung des Leberglykogengehaltes angesehen werden, wobei als Glykogenbildner allein das Kohlehydrat und das Fett der Nahrung in Betracht kommen. Durch diese Versuche ist, glaube ich, zum ersten Male der regulatorische Einfluß einer einzelnen Aminosäure auf den Leberglykogengehalt festgestellt worden.

Vergleicht man die hier mitgeteilten Versuchsergebnisse mit den in der Tabelle von Bickel (9) in seiner Schrift „Ernährung der olympischen Kämpfer in Vergangenheit und Gegenwart" mitgeteilten Versuchen über die Abhängigkeit des Leberglykogengehalts von der Qualität des Nahrungseiweißes in der gemischten Kost, so findet man, daß sich das Tyrosin im Sinne der animalischen Eiweiße bzw. eiweißhaltigen Nahrungsmittel (Caseïn, Fleisch) verhält, die neben wenigen pflanzlichen Eiweißen, z. B. Weizenklebereiweiß, einen niedrigen Leberglykogengehalt bedingen, im Gegensatz zu den übrigen pflanzlichen Nahrungseiweißträgern. Das Tyrosin gehört aber gerade zu den Aminosäuren, die in eben diesen Eiweißarten in besonders reichem Maße vertreten sind.

Beim Diabetiker wirken andererseits Eiereiweiß und Fischeiweiß neben den meisten pflanzlichen Eiweißen weniger stark glykosurisch als Caseïn und Fleischeiweiß. Ja man hat von einer „Reizwirkung" bestimmter, als gute Zuckerbildner bekannter Eiweißstoffe auf die Glykogenolyse gesprochen (17).

Tyrosinanteil im Eiweiß von: (13)

Fischfleisch		2,2—2,4 %
Eiern	ca.	1,0 %
Gliadin (aus Weizen)		2,4 %
Leguminosen (aus Erbsen)		1,5 %
Gelatine		0,01 %
Caseïn		4,5 %
Muskelproteinen		4,88 %

Es scheint hier eine gewisse Beziehung des Tyrosingehaltes eines Eiweißes zu seinem glykosurischen Effekt bei Diabetes wohl möglich zu sein.

A. Bickel (14) schreibt in der Einleitung zu seinem Buche „Ueber die Beziehung der Qualität des Nahrungseiweißes zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels": „Wie sich die dynamische Wirkung gewisser Nahrungsbestandteile oder deren Derivate vollzieht, bleibt dahingestellt. Direkte Wirkungen auf die Zellen, Wirkungen über die Hormonbildung im Sinne nutritiver und funktioneller Nahrungs- und Bausteinbelieferung, Wirkungen über das vegetative Nervensystem sind neben anderen möglich".

Wenn beim Diabetes infolge Insulinmangels ein Zustand erhöhter Glykogenolyse obwaltet, so kann man sich vorstellen, daß dieser Zustand durch eine vermehrte Adrenalin- und Thyroxinausschüttung gesteigert zu werden vermag. Enthält die Nahrung reichlich Tyrosin, so kann dieses in seiner Oxyphenylgruppe Aufbaumaterial für die genannten beiden das Leberglykogen mobilisierenden Hormone Adrenalin und Thyroxin liefern, und es kann dadurch zu einer größeren Hormonproduktion kommen.

Auch bei der eiweißfreien Ernährung könnte in meinen Versuchen auf diese Weise über eine vermehrte Adrenalin- und Thyroxinbildung eine Glykogenolyse in der Leber herbeigeführt worden sein.

Wir wissen andererseits aus Versuchen von Abelin, I. (29), daß Tyrosin den Glykogenumsatz der durch Thyroxin vergifteten Zelle bessert: in Lebern von Ratten, die einmal mit Tyrosin und mit Schilddrüsenpräparaten gefüttert, einmal nur mit Schilddrüsenpräparaten gefüttert worden waren, fand sich ein Glykogengehalt von 1,76 % bzw. 0,15 %. Gesunde, unter den gleichen Versuchsbedingungen, nur ohne Schilddrüse behandelte Tiere lagerten ca. 2,5 % Glykogen in der Leber ab. Barone, V. G. und A. Costa (15) fanden nach Verfütterung von 40 g Caseïn (tyrosinreich) an Gesunde und an Diabetiker bei diesen eine Steigerung des Blutzuckers bis zu 61 % (des Ausgangswertes), bei jenen bis zu 16 mg% (absolut), ohne daß ein Abfall des respiratorischen Quotienten eintrat, was im Sinne einer Bildung von Glykose aus Eiweiß gedeutet werden könnte. Wir können also eher von einer regulatorisch-dynamischen

Wirkung des tyrosinreichen Caseïns sprechen, als von einer direkten Umsetzung des Eiweißes in Glykogen. Gleichzeitig aber untersuchten dieselben Verfasser (16) einzelne Aminosäuren auf ihre blutzuckersteigernde Wirkung und fanden, daß nach oraler Verfütterung von 2 g Tyrosin (Tyrosingehalt von 40 g Caseïn) an Diabetiker keine Aenderung des Blutzuckerspiegels eintrat. Wenn wir ferner aus den oben mitgeteilten Versuchen von A. Bickel (9) sehen, daß die Gelatine, die praktisch kein Tyrosin enthält, dennoch einen äußerst niedrigen Leberglykogengehalt verbürgt, wenn sie in der gemischten Nahrung das Nahrungseiweiß darstellt, dann erkennen wir ferner, daß der Tyrosingehalt eines Eiweißes nicht der einzige Bestandteil sein kann, auf den es bei diesen Vorgängen ankommt. Bei dem Versuch der theoretischen Deutung der oben geschilderten Beobachtungen am Diabetiker über die Beziehung der gut und schlecht verträglichen Eiweiße zu ihrem Tyrosingehalt, wie auch der Ergebnisse meiner eigenen Experimente, muß man sich darüber klar sein, daß ein gesteigertes Angebot von Bausteinen für Tyrosin für innersekretorische Leistungen noch nicht ohne weiteres gesteigerte Bautätigkeit und bei den Drüsen vermehrte Sekretabgabe bedeutet. Jedenfalls ist experimentell zu beweisen, daß bei Tyrosingabe in dem in Frage kommenden Umfange in der Tat im Blut ein erhöhter Adrenalin- und Thyroxingehalt nachzuweisen ist. Im Falle der eiweißfreien Ernährung scheint das noch eher möglich zu sein als beim Diabetes, weil nur bei dieser ein eigentlicher Mangel an Bausteinen besteht, was doch beim Diabetes zweifelhaft ist.

Jedenfalls kann man im Hinblick auf die Befunde am Leberglykogen bei Tyrosinfütterung mit und ohne Schilddrüsensubstanz, bei Gelatinefütterung, wenn diese innerhalb der gemischten Nahrung der einzige Stickstoffträger ist, sowie bei der Wirkung von oral gegebenem Tyrosin auf den Blutzuckerspiegel bei Diabetikern, der dabei unverändert bleibt, sagen, daß der Tyrosingehalt nicht der alleinige ausschlaggebende Faktor für die glykosurische und glyko-

genolytische Wirkung dieses Eiweißes beim Diabetes ist. Die Verhältnisse sind noch zu sehr ungeklärt, sie sind heute einer einigermaßen schematischen Darstellung noch nicht zugänglich.

Gewichtstabelle.

Versuch I.

14-tägige Fütterung.

Datum	Gruppe A ohne Tyrosin	Gruppe B mit Tyrosin
23. 8. 38	1450 g	1520 g
25. 8. 38	1350 g	1500 g
27. 8. 38	1300 g	1450 g
30. 8. 38	1300 g	1400 g
1. 9. 38	1250 g	1360 g
3. 9. 38	1250 g	1350 g
5. 9. 38	1250 g	1350 g

Fütterungsbeginn: 23. 8. 38. Tötung: 5. 9. 38.

Versuch II.

17-tägige Fütterung.

23. 8. 38	1550 g	1500 g
25. 8. 38	1500 g	1480 g
27. 8. 38	1440 g	1400 g
30. 8. 38	1400 g	1400 g
1. 9. 38	1350 g	1300 g
3. 9. 38	1350 g	1300 g
5. 9. 38	1350 g	1300 g
7. 9. 38	1300 g	1300 g

Fütterungsbeginn: 23. 8. 38. Tötung: 9. 9. 38.

Analysentabelle.

Versuch I.

Ohne Tyrosin.	Mit Tyrosin.
a) 5 Tiere der Gruppe A: Lebergewicht: 29,5 g Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 3,701 %	a) 5 Tiere der Gruppe B: Lebergewicht: 29,0 g Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 2,151 %
b) 5 Tiere der Gruppe A: Lebergewicht: 25,0 g Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 3,872 %	b) 5 Tiere der Gruppe B: Lebergewicht: 26,0 g Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 2,200 %

Versuch II.

a) 5 Tiere der Gruppe A:
Lebergewicht: 28,0 g
Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 4,100 %

b) 5 Tiere der Gruppe A:
Lebergewicht: 28,3 g
Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 4,093 %

a) 5 Tiere der Gruppe B:
Lebergewicht: 26,0 g
Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 2,538 %

b) 5 Tiere der Gruppe B:
Lebergewicht: 29,7 g
Glykogentraubenzuckergehalt der frischen Leber: 2,464 %

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Adolf Bickel für die Ueberlassung des Themas und für die mir gegebenen Anregungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literaturnachweis.

1. Hammet, Frederik S.: Protoplasma (Berlin), 27, S. 52—60 (1936).
2. Whipple, G.H.: Journ. med. Assoc. 1935, Bd. 104, Nr. 10.
3. Fitting, H.: Forschung u. Fortschritte, 12. Jg., Nr. 12, S. 160/61, 1936.
4. Schenk,E.G.: Schmiedberg-Naunyn Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 167, S. 201—215. 1932.
5. Medes, Grace: Biochemic Journ., Nr. 26, S. 917—940, 1932.
6. Jankelson, J.R., Segal, S. u. Aisner, M.: Amer. J. med. Sci., Bd. 193, S. 241—246, 1937.
7. Abderhalden, E.: Ztschr. f. physiol. Chem., Bd. 77, S. 454 bis 461. 1912.
8. Bernheim, Frederik u. Bernheim, Mary L.C.: J. of biol. Chem., Bd. 107, S. 275—282, 1934.
9. Bickel, A.: Ernährung der olympischen Kämpfer in Vergangenheit und Gegenwart. Berlin 1938. Deutsche Verlagsgesellschaft.
10. Abderhalden, E.: Hoppe-Seyler' Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 83, S. 444—457. 1913.
11. — Ebenda, Bd. 95, S. 1—147. 1915/16.
12. Rösl, O.: Biochem. Ztschr., Bd. 202, S. 299, 1928.
13. Abderhalden, E.: Biochem. Handlexikon, Bd. XIV, S. 210 ff, 1933.
14. Bickel, A.: Ueber die Beziehung der Qualität des Nahrungseiweißes zum Ablauf des Betriebsstoffwechsels. Basel 1938. Verlag Schwabe u. Co.
15. Barone, V.G. u. A. Costa: Boll. Soc. ital. Biol. sper. Bd, 6, 24—27, 1931.
16. — Ebenda, Bd. 6, S. 834—837. 1931.
17. Becher, E. u. a.: Lehrb. d. spez. path. Physiol., S. 352, 1937.
18. Schubert, J.: Biochem. Ztschr., Bd. 269, H. 4—6. 1934.
19. Aberin, J.: Klin. Wochschr., S. 1777—81. 1935.

Lebenslauf.

Am 17. Juni 1912, wurde ich, Adolf Haug, als Sohn des Diplomingenieurs Hermann Haug und seiner Ehefrau Luise geb. Hofmann in Metz/Lothringen geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Unterneukirchen (Oberbayern) und in München, nachdem meine Eltern aus Metz vertrieben worden waren. Mit meinem 11. Lebensjahr trat ich in die Rupprecht-Oberrealschule, München, über, wo ich im März 1932 das Reifezeugnis erhielt.

Ich studierte Medizin an der Universität München, bestand im August 1934 hier die ärztliche Vorprüfung und verblieb an der Münchener Universität bis zum Sommersemester 1935. Dann ging ich an die Universität Berlin, wo ich auch als Angehöriger der Militärärztlichen Akademie das medizinische Staatsexamen ablegte.